

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT ✓
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Problem Image Mailbox.**

1/9/1

DIALOG(R) File 347:JAPIO

(c) 2000 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

00517341 **Image available**

METHOD OF MANUFACTURING VARIABLE CAPACITY DIODE

PUB. NO.: 55-004941 [JP 55004941 A]
PUBLISHED: January 14, 1980 (19800114)
INVENTOR(s): MATSUMOTO KOJI
ENOSAWA YOSHIO
APPLICANT(s): TOKO INC [000308] (A Japanese Company or Corporation), JP
(Japan)
AIZU TOKO KK [000000] (A Japanese Company or Corporation), JP
(Japan)
APPL. NO.: 53-077154 [JP 7877154]
FILED: June 26, 1978 (19780626)
INTL CLASS: [3] H01L-029/93
JAPIO CLASS: 42.2 (ELECTRONICS -- Solid State Components); 44.6
(COMMUNICATION -- Television)
JOURNAL: Section: E, Section No. 2, Vol. 04, No. 32, Pg. 73, March 19,
1980 (19800319)

ABSTRACT

PURPOSE: To reduce the scattering of capacity-voltage characteristics by forming the first layer of the same conductive type with a gradient in the direction of thickness on the surface of an epitaxial layer and forming variable capacity diodes in this layer with little specific resistance scattering.

CONSTITUTION: On the surface of a semi-conductor substrate 1 of high impurity concentration, an epitaxial layer 5 of the same conductive type is formed. Next, on the layer surface, the first layer 1 of the same conductive type and whose impurity concentration decreases gradually from the surface is formed. Next, at selected parts on the surface of the layer 1, the second layer 2 of the same conductive type as the layer 1 but whose concentration change from the surface is steeper than that of the layer 1 is formed. Next, in the layer 2, the third layer 3 of the opposite conductive type to the layer 2 and whose concentration change from the surface is steeper than the layer 2 is formed. And a super abrupt pn junction is formed of the layer 3 and the layer 2. By so doing, variable capacity diodes of little capacity-voltage scattering can be obtained.

?

⑫ 公表特許公報(A)

平5-504941

⑬ 公表 平成5年(1993)7月29日

⑭ Int. Cl. *

A 61 K 6/00
A 61 L 25/00
27/00

識別記号

庁内整理番号

Z 7019-4C
A 7180-4C
V 7180-4C※審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 13 頁)

⑮ 発明の名称 歯周組織の再生のための生体分解系

⑯ 特 願 平2-510721

⑰ 出 願 平2(1990)6月20日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)1月24日

⑲ 国際出願 PCT/US90/03478

⑳ 国際公開番号 WO91/01126

㉑ 国際公開日 平3(1991)2月7日

優先権主張 ㉒ 1989年7月24日 ㉓ 米国(U S) ㉔ 384,416

㉕ 発 明 者 ダン、リチャード・エル アメリカ合衆国80525コロラド州、フォート・コリンズ、ボードウ
オーク・ドライブ451番、ナンバー501㉖ 出 願 人 ヴアイボン・フアーマシューテ アメリカ合衆国80525コロラド州、フォート・コリンズ、シャー
イカル・インコーポレイテッド ブ・ポイント・ドライブ1625番

㉗ 代 理 人 弁理士 青山 蓑 外1名

㉘ 指 定 国 A T, A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C A, C F
(広域特許), C G(広域特許), C H, C H(広域特許), C M(広域特許), D E, D E(広域特許), D K, D K(広
域特許), E S, E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B, G B(広域特許), H U, I T
(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M
W, N L, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許),
T G(広域特許)

最終頁に続く

⑳ 請求の範囲

群から選ばれたものである、請求項4に記載の生体分解性インプラ

1. 5〜95%の範囲の多孔率を有する生体分解性ポリマーから
なり、該多孔率が約3〜500ミクロンの範囲のサイズを有する細
孔によって与えられることを特徴とする、歯周ポケット中の歯周組
織の修復を助けるための、その場で生成される生体分解性インプラ
ント。

2. 該インプラントが、約20〜200ミクロンの範囲のサイズ
の細孔を有する、請求項1に記載の生体分解性インプラント。

3. 該ポリマーが熱可塑性であり、水混和性の液体溶媒中に溶解
して溶液を生成し、この溶液を該ポケット中に入れたときに該溶媒
の放散によって該ポリマーが該ポケット中に固体のインプラントを
形成し得る、請求項1に記載の生体分解性インプラント。

4. 該溶液がさらに水溶性物質を含む、請求項3に記載の生体分
解性インプラント。

5. 該水溶性物質が、砂糖、塩、および水溶性ポリマーよりなる

ント。

6. 該水溶性物質が、該ポリマーの全重量に基づいて約5〜85
重量%の量で存在する、請求項4に記載の生体分解性インプラント。

7. 該ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロ
ラクトン、ポリアンハイドライド、ポリアミド、ポリウレタン、ポ
リエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリ
アセタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホ
スファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレー
ト、ポリアルキレンオキサレート、ポリアルキレンスクシネート、
ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエ
チレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、
およびこれらのコポリマー、ターポリマーおよび組合せよりなる群
から選ばれたものである、請求項3に記載の生体分解性インプラ
ント。

3. 該溶液が、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸エチル、乳酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、N,N-ジエチル- α -モルトアミド、および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、およびこれらの組合せおよび混合物よりなる群から選ばれたものである、請求項3に記載の生体分解性インプラント。

9. 該ポリマーが液体の形状にあり、熱硬化することができ、該ポケット中に入れたときにその場で硬化してインプラントを形成し得る、請求項1に記載の生体分解性インプラント。

10. 該液状ポリマーが、末端がアクリル酸エステルのプレポリマーであり、硬化剤とともに該ポケット中に入れたときにその場で硬化し得る、請求項9に記載の生体分解性インプラント。

11. 該プレポリマーがポリ(DL-ラクチド- γ -ブチロラクトン)

生体分解性バリアー。

17. 該水溶性物質が、砂糖、塩、および水溶性ポリマーよりなる群から選ばれたものである、請求項16に記載の生体分解性バリアー。

18. 該水溶性物質が、該ポリマーの全重量に基づいて約5~8重量%の量で存在する、請求項16に記載の生体分解性バリアー。

19. 該ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクタム、ポリアンハイドライド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンオキサザン、ポリアルキレンスルホネート、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、およびこれらのコポリマー、ターポリマーおよび組合せよりなる群

を含む、請求項10に記載の生体分解性インプラント。

12. 生物学的に活性な剤をさらに含む、請求項1に記載の生体分解性インプラント。

13. 5~95%の範囲の多孔率を有する生体分解性ポリマーからなり、該多孔率が約3~500ミクロンの範囲のサイズを有する細孔によって与えられることを特徴とする、歯の歯根表面に沿った上皮細胞の先端移動を遅らせるための、その場で生成される生体分解性バリアー。

14. 該バリアーが、約20~200ミクロンの範囲のサイズの細孔を有する、請求項13に記載の生体分解性バリアー。

15. 該ポリマーが熱可塑性であり、水混和性の液体溶液中に溶解して溶液を生成し、この溶液を歯根表面に隣接して入れたときに該溶液の放散によって該ポリマーが該歯根表面に隣接して固体のインプラントを形成し得る、請求項13に記載の生体分解性バリアー。

16. 該溶液がさらに水溶性物質を含む、請求項15に記載の生

から選ばれたものである、請求項15に記載の生体分解性バリアー。

20. 該溶液が、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸エチル、乳酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、N,N-ジエチル- α -モルトアミド、および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、およびこれらの組合せおよび混合物よりなる群から選ばれたものである、請求項15に記載の生体分解性バリアー。

21. 該ポリマーが液体の形状にあり、熱硬化することができ、該歯根表面に隣接して入れたときにその場で硬化してバリアーを形成し得る、請求項13に記載の生体分解性バリアー。

22. 該液状ポリマーが、末端がアクリル酸エステルのプレポリマーであり、硬化剤とともに該歯根表面に隣接して入れたときにその場で硬化し得る、請求項21に記載の生体分解性バリアー。

23. 該ブレポリマーがポリ(D-ラクチド-コ-カプロラクトン)を含む、請求項22に記載の生体分解性バリアー。

24. 生物学的に活性な剤をさらに含む、請求項13に記載の生体分解性バリアー。

25. 5~95%の範囲の多孔率を有する生体分解性ポリマーからなり、該多孔率が約3~500ミクロンの範囲のサイズを有する細孔によって与えられることを特徴とする、周囲ポケットにおける誘導組織修復を促進するための、その場で生成される生体分解性インプラント。

26. 該インプラントが、約20~200ミクロンの範囲のサイズの細孔を有する、請求項25に記載の生体分解性インプラント。

27. 該ポリマーが熱可塑性であり、水混和性の液体溶液中に溶解して溶液を生成し、この溶液を該ポケット中に入れたときに該溶液の放散によって該ポリマーが該ポケット中に固体のインプラントを形成し得る、請求項25に記載の生体分解性インプラント。

チレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、およびこれらのコポリマー、ターポリマーおよび組合せよりなる群から選ばれたものである、請求項27に記載の生体分解性インプラント。

32. 該溶液が、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸エチル、乳酸エチル、酢酸メチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、カプロラクトム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、N,N-ジエチル- α -モルトアミド、および1- α -デシルアザシクロヘプタン-2-オン、およびこれらの組合せおよび混合物よりなる群から選ばれたものである、請求項27に記載の生体分解性インプラント。

33. 該ポリマーが液体の形状にあり、熱硬化することができ、該ポケット中に入れたときにその場で硬化してインプラントを形成

し得る、請求項25に記載の生体分解性インプラント。

28. 該溶液がさらに水溶性物質を含む、請求項27に記載の生体分解性インプラント。

29. 該水溶性物質が、砂鹽、塩、および水溶性ポリマーよりなる群から選ばれたものである、請求項28に記載の生体分解性インプラント。

30. 該水溶性物質が、該ポリマーの全重量に基づいて約5~85重量%の量で存在する、請求項28に記載の生体分解性インプラント。

31. 該ポリマーが、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアンハイドライド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンオキサザレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエ

シ得る、請求項25に記載の生体分解性インプラント。

34. 該液状ポリマーが、末端がアクリル酸エステルのブレポリマーであり、硬化剤とともに該ポケット中に入れたときにその場で硬化し得る、請求項33に記載の生体分解性インプラント。

35. 該ブレポリマーがポリ(D-ラクチド-コ-カプロラクトン)を含む、請求項34に記載の生体分解性インプラント。

36. 生物学的に活性な剤をさらに含む、請求項25に記載の生体分解性インプラント。

明 細 書

歯周組織の再生のための生体分解系

発明の背景

歯周疾患は、人口の90%に感染している非常に広がった疾患である。主要な治療の一つは外科手術である。外科手術は該疾患の家庭管理において患者を助けはするけれども、失われた歯周組織を修復させることはできない。外科的治療を向上させて歯周組織を修復させることができれば、該処置による患者の利益は増大するであろう。

歯肉上皮細胞、歯肉繊維芽細胞または骨芽細胞よりも歯根膜細胞を優先的に歯根表面にコロニー形成させたときに歯周修復が首尾よくいくことが知られている。このような基本的な機構を解明し、歯周修復を首尾よく行う上でのその重要性を説明した幾つかの研究がなされてきている。

外科手術の間に歯周皮弁の下に適用した微細孔膜は、上皮細胞が

のカッティングおよび治療部位上への適用は困難であり、時間がかかり、また治療結果が予測できない。非生体分解性膜を用いた場合には、高頻度の感染もまた報告されている。コラーゲン膜は、使用において生体内分解時間が一定せず、この物質の場合、外来タンパク質に対する免疫学的応答に対する心配がある。

これまでのところ、修復部位に適用することによりその位置に必要な正確な幾何学的外形および上皮組織の下方増殖を防ぐ最適の多孔性を有した膜を形成し得る、完全に合成した生体分解性物質からなる組織再生のためのバリアー膜は提供されていない。

発明の要約

本発明は、誘導組織再生のための生体分解性ポリマーの使用に関する。これらのポリマーは、液状、単独にて、たとえば注射器と針、はけ、またはブレンシャーアプリーケーター(pressure applicator)を用いて歯周ポケットまたは外科手術部位に投与することができる。この液系は、投与すると短時間で凝固または硬化して固体またはゼ

ル根表面に沿って先端部へ移動するのを妨げることが示されている。

その後の歯肉繊維芽細胞による歯根表面の再コロニー形成の結果、

歯根膜細胞による歯根表面の一層遅滞的な集団となる。

ミリポア(Millipore)フィルターおよびテフロン膜を含む多くの膜が研究されている。このテフロン膜は、GORE-TEXの商標名で販売されている。これらミリポアフィルターおよびテフロン膜の欠点は、膜を除去するために二次的な外科手術が必要なことである。従って、生体内で分解し得る歯周修復のための膜は、二次的な外科手術の必要性をなくし、経費および病状の両方の観点から患者および外科医にとって有利である。

生体内吸収性(bioresorbable)膜の使用が報告されている。これらには、微細繊維コラーゲン、ポリガラクテン(ビクリル)メッシュ、およびポリ乳酸膜が含まれる。誘導(guided)組織再生を誘発させるためにこれら生体分解性膜並びに上記ミリポアおよびGORE-TEX物質を用いて得られた結果は、一定していなかった。正確な膜

ラチン様のインプラントを形成する。この液系が硬化する前に、歯科専門家は、治療部位に対する最適の適合性を確保し、非液系が有する適用困難性を克服するために該系を操作することができる。

この生体分解液系はまた、凝固または硬化してバリアー膜となるときに多孔性構造を有するように調整することもできる。この点では、この膜は、ヒトで機能することが示されているミリポアおよびGORE-TEX膜と類似している。この膜はまた、孔径が異なる他はビクリルメッシュ膜とも類似している。文献およびGORE-TEX膜の試験に基づき、有効な組織バリアー生成物を得るには、最小の孔径が約3ミクロン、最大の孔径が約500ミクロンであることが必要である。孔径が小さすぎると上皮細胞はバリアーの周囲にのみ増殖し、また孔径が大きすぎると上皮細胞は該膜を通過して増殖していき欠損部を間違った型の組織で充填してしまう。しかしながら、正しい孔径を用いれば、上皮細胞はある部位まで該構造中を増殖していった後、そこで該バリアー中へまたは該バリアーの周

囲へ増殖していかななくなる。結合組織細胞もまた微細孔膜中へ増殖していき、上皮細胞が下方へ移動していく傾向を妨害する。加えて、この多孔性バリアーにより、必須栄養成分および増殖因子が修復領域へ拡散していくことが可能となる。

膜の細孔の数および多孔率(percent porosity)もまた、バリアーが新しい組織を首尾よく再生する上で重要であることがわかっている。もしも数個の細孔しか存在しないと、該膜中に増殖していく細胞は上皮細胞の移動および膜の陥入を防ぐことができないであろう。もしも余りにも多くの細孔が存在すると、該膜は構造的な完全さ(integrity)を殆ど有さず、使用に際して壊れてしまうであろう。このことが起これば、該膜は細胞の移動に対するバリアーを提供することができない。従って、本発明において記載する多孔性構造は適当な組織再生にとって必須であり、文献記載のポリ乳酸膜とは実質的に異なるものである。膜形成生体分解性液体ポリマー系および生体分解性ポリマー膜の多孔性構造は、歯周組織再生のための従来の

生物学的に活性な剤をポリマー中に導入して、多孔性構造を得るとともに生物学的作用を得ることもできる。これら系のため、生物学的に活性な剤をポリマー溶液に加え、該溶液中で該剤は溶解して均一な溶液を形成するか、または分散して該ポリマー溶液内で薬物の懸濁または分散を形成する。このポリマー溶液が体液または水に暴露されると、該ポリマー-薬物混合物から溶媒が拡散して出ていき、水は該混合物中に拡散して入って行ってポリマーを凝固させ、かくしてインプラントが固化するにつれて該薬物はポリマーマトリックス内に捕捉ないし包囲される。ついで、薬物の放出は、ポリマーマトリックス内からの薬物の拡散または溶解についての一般法則に従う。生物学的に活性な剤の溶解によりポリマー膜中に細孔が生じ、この細孔中に細胞が入り込むことができる。生成する細孔のサイズは、ポリマーマトリックス内を拡散する場合には、該薬物または水溶性粒子の粒径に依存する。薬物または物質がポリマー溶液中に溶解する場合は、ポリマーが凝固する際の該物質の量およびポリマー

合成生体分解性ポリマー膜に対して新規な改良された系を提供するものである。

上記膜形成液体ポリマー系は、熱可塑性および熱硬化性ポリマー系からなる生体分解性ポリマーおよびコポリマーから調製される。熱可塑性系は、固体の生体分解性ポリマーまたはコポリマーを非毒性で水と混和する溶媒中に溶解して液体溶液として調製する。このポリマー溶液を水の豊富に存在する体内に適用すると、溶媒は該ポリマーから放散または拡散していき、残ったポリマーが固体構造に凝固または固化し、これがバリアー膜として働く。別法として、歯科専門医が材料を適用部位に適合させて形作ることができるように体外で硬化させることもできる。最速のバリアー特性のために必要な多孔性構造を得るため、水溶性物質を該ポリマー溶液中に用いる。これらの水溶性物質は、砂糖や塩結晶などの固体粒子、生体分解性ポリマーまたはその担体溶媒に溶解しないポリマー、または生体分解性ポリマーの溶媒に可溶性のポリマーなどであってよい。

マトリックス内での分布の均質性が、該剤または物質が固体ポリマーマトリックスから放出ないし溶出していく際の孔径を決定する。

その場で(in situ)バリアー膜を生じさせるのに用いることのできる他の液体ポリマー系は、溶媒を含有せず、通常、硬化触媒の添加により同じ場所で硬化して固体を生成する、反応性で液体のオリゴマー性ポリマーからなる熱硬化系である。熱硬化系に有用な液体オリゴマー性ポリマーは、まず、多官能性ポリオールイニシエーターおよび触媒を用い、D-ラクチドかまたはL-ラクチドとε-カプロラクトンとを共重合させてポリオール末端のプレポリマーを生成させることにより合成する。このポリオール末端プレポリマーを、好ましくはショットン-バクマン様の方法(すなわち、アシルハライドとアルコールとの反応)によりアルコール末端をアクリロイルクロライドでアシル化することによって、アクリル酸エステル末端プレポリマーに変換する。このアクリル酸エステル末端プレポリマーはまた、他の多くの方法、たとえば、カルボン酸(すなわ

ち、アクリル酸またはメタクリル酸)とアルコールとの反応、エステル交換によるカルボン酸エステル(すなわち、メチルアクリレートまたはメチルメタクリレート)とアルコールとの反応、およびイソシアネートアルキルアクリレート(すなわち、イソシアネートエチルメタクリレート)とアルコールとの反応など(これらの反応に限られるものではない)によっても合成することができる。

上記液体アクリル末端プレポリマーを、好ましくはベンゾイルペルオキシドまたはアゾビスイソブチロニトリルの添加により、一層固い構造に硬化させる。それゆえ、これら架橋可能なポリマーを用いたバリアー膜の場合は、体内に注射する直前に触媒を上記液体アクリル末端プレポリマーに加える。いったん修復部位に入ったら、充分な分子量が得られてポリマーが固化しバリアー膜を形成するまで架橋反応が進行するであろう。液体プレポリマーはまた、組織修復部位の外部で生成および硬化させ、その部位に必要な正確な大きさを有する膜とすることもできる。熱硬化性ポリマーは、上記熱可

薬物放出ビヒクルとして働くことによって組織修復を刺激ないし促進させるのに用いることもできる。そのようなものとして、液体ポリマーは、修復を必要とする組織の領域に直接注射することができる。活性な剤の放出は細胞の作用を刺激するであろうし、インプラントの多孔性構造により組織が内部へ増殖することができ、その後、ポリマーが生体分解するにつれて組織は修復される。

「生物学的に活性な剤」なる語は、薬物または生体に生理学的作用を引き起こし得る他の物質を意味する。歯周組織の修復の目的に適した薬物は、合成したものおよび天然由来のものである。そのような薬物は組織修復メディエーターと呼ばれ、フィブロネクチン(FN)、内皮細胞増殖因子(EGF)、セメント質付着抽出物(cementum attachment extracts)(CAE)、ケタンセリン(ketanserin)、ヒト成長ホルモン(HGH)、動物成長ホルモン、繊維芽細胞増殖因子(FGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、上皮細胞増殖因子(EGF)、インターロイキン-1(IL-1)、トランスフェリン

塑性ポリマーの場合に記載したのと同じ方法により多孔性とするこ
とができる。硬化する前に、水溶性成分、たとえば塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、砂糖、クエン酸、およびポリマー、たとえばポリ(ビニルピロリドン)およびポリ(エチレングリコール)などを液体プレポリマー中に含有させる。固体ポリマーマトリックスから放出されるかまたは溶出される生物学的に活性な剤を用い、多孔性構造を形成させるとともに生物学的作用を得ることもできる。

上記熱可塑性系および熱硬化性系のいずれにおいても、液体適用の利点が達成される。たとえば、ポリマーが液体の形状である間に該ポリマーを注射器および針を用いて歯周ポケットまたは外科部位中に注射し、ついで、その場で放置して固体の微細孔性生体分解性のバリアー膜またはインプラント構造を形成させることができる。別法として、液体系はまた、生体の外部で硬化させて、部位に合わせた形状とし成形することができる。生物学的に活性な剤を含有する液体ポリマーはまた、多孔性バリアー膜を提供することに加えて、

成長因子(TGF β -2)、インスリン様増殖因子I I (ILGF-1 I)、ヒト α トロンビン(HAT)、骨誘発因子(osteoinductive factor)(OIF)、骨形態形成タンパク質(BMP)、およびこれらいずれかの放出因子などが挙げられるが、これらに限られるものではない。これら生化学的メディエーターおよび細胞抽出物と再生細胞との相互作用は、文献で議論されている。抗生物質や抗菌剤などの他の薬物も液体ポリマーに加えて、感染を防ぐ膜またはインプラントとすることができる。

本発明の目的は、物理的バリアー手段による誘導組織再生によって歯周の修復を助ける方法を提供することにある。

本発明の目的はまた、歯周組織修復を刺激するメディエーターのための制御放出系として働くことによって、歯周組織の修復を助ける方法を提供することにある。

本発明の目的はまた、バリアー手段による誘導組織再生と歯周組織修復を刺激するメディエーターの制御放出との両方によって歯周

組織の修復を助ける方法を提供することにある。

本発明の目的はまた、組織修復メディエーターのための物理的バリアーまたは放出系として働く、その場で生成する微細孔インプラントを提供することにある。

この発明の目的はまた、物理的バリアー手段および／または組織修復メディエーターの放出により歯周組織の修復を助けながら、該系中に抗菌剤を含有させることによって感染を防ぐ方法を提供することにある。

発明の詳細な記載

本発明は、誘導組織再生および／または生化学的メディエーターの放出の原理によって歯周組織を修復させることにより、歯周組織の修復を助けるのに用いることができる、その場で生成する生体分解性微細孔膜またはインプラントに関する。これら目的のために記載する2つのタイプの生体分解性ポリマーは、生物学的適合性のある溶媒中に溶解する熱可塑性ポリマーおよび溶媒を使用しなくとも

物などが挙げられる。好ましいポリマーは、結晶化の程度が低く、疎水性の大きいものである。これらのポリマーおよびコポリマーは、ポリグリコリドやキチンなどの結晶性の高いポリマー（これらはまた、水素結合の度合いも高い）に比べて、生物学的適合性のある溶媒中で一層よく溶解する。所望の溶解性パラメーターを有する好ましい物質は、ポリラクチド、ポリカプロラクトン、およびこれらお互いのもののコポリマーおよびこれらとグリコリドとのコポリマー（溶解性を増大させるための一層アモルファスな領域が存在する）である。

生体分解性ポリマーのための溶媒はまた、非毒性で、水と混和し、他の点では生物学的適合性を有するのが好ましい。毒性のある溶媒は、生体中に注射する物質としては用いるべきではない。溶媒はまた、移植した部位で組織に対して激しい刺激や壊死を引き起こさないように生物学的適合性を有していなければならない。さらに、溶媒は、体液中に速やかに拡散していった水がポリマー溶液中に浸透

液体である熱硬化性ポリマーである。

A. 熱可塑性系

熱可塑性系は、固体で直鎖の生体分解性ポリマーを生物学的適合性のある溶媒中に溶解して液体を生成させ、ついで、この液体を注射針で投与することにより提供される。この適用に用いることのできる生体分解性ポリマーの例としては、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリアンハイドライド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン(polyphosphazenes)、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレレート、ポリアルキレンオキサレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ(リンゴ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシセルロース、キチン、キトサン、および上記物質のコポリマー、ターポリマー、または組み合わせまたは混合

してポリマーを凝固ないし固化させることができるように、水と混和するものでなければならない。そのような溶媒の例としては、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、エタノール、プロピレングリコール、アセトン、酢酸メチル、酢酸エチル、乳酸エチル、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、カプロラクタム、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、N,N-ジエチル-m-トルアミド、および1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンが挙げられる。好ましい溶媒は、その溶解能および適合性によって、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、およびアセトンである。

種々の溶媒中での生体分解性ポリマーの溶解性は、その結晶性、親水性、水素結合、および分子量によって異なる。それゆえ、すべての生体分解性ポリマーが同じ溶媒中で溶解するとは限らないが、各ポリマーまたはコポリマーはその最適の溶媒がなければならない。

低分子量のポリマーは、通常、高分子量のポリマーに比べて溶媒中で一層容易に溶解するであろう。その結果、種々の溶媒中に溶解するポリマーの濃度は、ポリマーの種類およびその分子量によって異なるであろう。逆に、高分子量のポリマーは、非常に低分子量のポリマーに比べて一層速やかに凝固ないし固化する傾向を有するであろう。さらに、高分子量のポリマーは低分子量のポリマーに比べて溶液の粘性が高い傾向を有するであろう。それゆえ、注射の効率を最適とするため、ポリマーの分子量および溶媒中のポリマーの濃度を制御しなければならない。

ゆっくりと凝固する傾向のあるポリマーに対しては、溶媒混合物を用いて凝固速度を増大させることができる。たとえば、混合物の一つの液体成分がポリマーの良溶媒であり、他方の成分が貧溶媒または非溶媒である。これら2つの液体の混合比は、ポリマーが溶解はするが、最も生理学的でない環境下で沈殿するようなものにする。必要により、この溶媒系はポリマーと水との両方に混和するもので

り、ポリマーと薬物との均一な溶液を注射に利用することができる。他の場合には、薬物は溶媒中で溶解せず、ポリマー溶液中の薬物の懸濁液または分散液が得られる。この懸濁液または分散液もまた生体中に注射することができる。いずれの場合においても、溶媒は放散していき、ポリマーは固化してその固体マトリックス内に薬物を捕捉ないし包み込む。これら固体インプラントからの薬物の放出は、モノリシックな(monolithic)ポリマー装置からの薬物の放出の一般原理と同じ原理に従って行われるであろう。薬物の放出は、インプラントのサイズおよび形状、インプラント内の薬物の含有量、薬物および特定のポリマーが関与する浸透性係数、ポリマーインプラントまたは膜の多孔性、およびポリマーの分解によって影響される。放出のために選択された生物学的に活性な剤に応じ、上記パラメーターは薬物放出の当業者によって調節して所望の放出速度および放出期間を得ることができる。

本明細書において使用する薬物または生物学的に活性な剤なる語

なければならない。

熱可塑性系の一つの使用態様においては、ポリマー溶液を注射器に入れ、針を通して歯周部位中に注射する。いったん部位に入れたら、溶媒は放散していき、残ったポリマーは固化し、膜やインプラントなどの固体構造が形成される。ポリマーは機械的な力によって周囲の組織や骨に付着し、歯周ポケットや外科手術部位の形状をとることができる。コラーゲンインプラントとは異なり、ポリマーの分解時間は、選択したポリマーやその分子量に応じて数週間から数年まで変えることができる。この注射可能な系はまた、その機械的結合によって歯肉組織を他の組織に、または他のインプラントを組織に付着させるために用いることもできる。

液体ポリマー系の他の使用態様は、薬物放出系を提供することである。この使用態様においては、注射前に生物学的に活性な剤をポリマー溶液に加え、ついで、このポリマー/溶媒/剤混合物を生体中に注射する。ある場合には、この薬物もまた溶媒中に可溶性であ

は、歯周部位において局所的または全身的に作用する生理学的または薬理的に活性な物質を含む。注射することができ、その場で生成される固体微細孔インプラント系とともに用いることのできる代表的な薬物および生物学的に活性な剤は、FN、ECGF、CAE、ケタセンリン、HGH、動物成長ホルモン、FGF、PDGF、EGF、IL-1、TGF β -2、ILGF-11、HAT、OIF、BMP、およびこれらいずれかのための放出因子を含む。抗菌剤および抗生物質もまた用いることができる。当業者であれば、水性環境中で放出することのできる他の薬物または生物学的に活性な剤を、上記注射可能な放出系において利用することができる。また、種々の形状の薬物または生物学的に活性な剤を用いることができる。これらには、生体内に注射されたときに生物学的に活性化される、非荷電の分子、分子複合体(complexes)、塩、エーテル、エステル、アミドなどが含まれる。

注射可能なその場で固体を生成し得るインプラント中に含有させ

る薬物または生物学的に活性な剤の量は、所望の放出プロフィール、生物学的作用に必要な薬物の濃度、および治療のために薬物を放出させるべき時間による。許容し得る溶液または分散液粘度を除いて、ポリマー溶液中に含有させる薬物の量の臨界上限は存在しない。放出系中に含有させる薬物量の下限は、薬物の活性および治療に要する時間のみに依存する。

該系中に含有させた薬物は、生物学的作用を得るために用いることができるのみならず、結合組織の内部増殖および上皮移動に対するバリエーションに必要な微細孔構造を形成させるためにも用いることができる。薬物が非常に水溶性であれば、該薬物はポリマーマトリックスから速やかに溶解または放出され、組織の内部増殖に必要な細孔を形成する。薬物がゆっくりと放出または溶解するときは、新たに形成された細孔中へ細胞が移動するのと同じ速度で細孔が形成される。細孔のサイズは、ポリマーマトリックス中の薬物粒子のサイズに依存する。薬物がポリマー混合物中に不溶であるときは、ポリ

メルク入り多孔測定法(mercury intrusion porosimetry)、比重または密度の比較、および走査型電子顕微鏡写真からの計算を含む多くの異なる方法により決定することができる。本発明の系における多孔率の決定を簡単にするため、本発明者らは多孔率を、混合物中に存在する水溶性物質のパーセントとして定義した。ポリマーは液体または水と接触するとすぐに膜を形成し、水溶性物質(溶媒を含む)の溶解が細孔を形成するので、この計算は妥当である。それゆえ、30%のポリマーと70%の溶媒または他の水溶性物質を含有する混合物からは、70%の多孔率の固体ポリマーマトリックスが得られる。

細孔はまた、薬物でない水溶性化合物の使用によってもポリマーマトリックス中に形成し得る。殆どすべての生物学的適合性を有する水溶性物質を用いることができる。これら物質は、ポリマー溶液中に可溶性であるか、または混合物中で単に分散している。これら非薬物物質を用いて得られた孔径および多孔率もまた、薬物につい

てポリマー溶液中加入する前に薬物の個々の粒子をサイズ分けし、ふるいにかけて所望の孔径を得ることができる。薬物もまたポリマー溶液中に溶解するときは、該混合物中の薬物の分散または混合および体液の水と接触して薬物を沈降させる方法が、沈降した粒子が後に溶解したときの孔径を決定する。孔径は、凝固したポリマーの横断面を走査型電子顕微鏡(SEM)を用いて調べることににより決定することができる。平均孔径および分布は、これら検査から計算することができる。有効な組織バリエーションのためには、孔径は最小3ミクロンで500ミクロン未満でなければならない。好ましい孔径は、約20~200ミクロンの範囲である。

細孔の数または多孔率は、混合物中に含有される水溶性薬物または他の水溶性成分の量に依存する。そのような物質の量が多いほど、多くの細孔および高い多孔率が得られる。多孔率は5%~95%の範囲でなければならない。最適な組織内部増殖および構造的な完全さのためには25~85%の範囲であるのが好ましい。多孔率は、水

で記載したのと同じパラメーターに支配されている。それゆえ、ポリマー混合物内に分散した粒子のサイズが、固化ポリマーマトリックス中で生成する細孔のサイズを決定し、物質の量が多孔率を決定する。物質がポリマー混合物中に溶解する場合は、ポリマーが凝固するときのポリマー溶液中での物質の混合または分散および凝集が、ポリマーマトリックスから物質が溶出するときに形成される細孔のサイズを決定する。多くの異なる水溶性物質をポリマー混合物中に分散または溶解させて、それら水溶性物質が体内でゆっくりと溶解するときに細孔を形成させることができる。これらには、砂糖、塩、およびポリマーが含まれる。例としては、ショ糖、デキストロース、塩化ナトリウム、炭酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

すべての場合において、注射可能なポリマー溶液を用いて生成した微細孔固体インプラントは、歯周部位内でゆっくりと生体分解し、

天然組織を増殖させ、該インプラントが消失するにつれて該インプラントを置換する。それゆえ、該物質を軟組織欠損中に注射した場合には、該物質が該欠損を充填し、天然コラーゲン組織が増殖するための足場を提供する。このコラーゲン組織が、生体分解性ポリマーを徐々に置換していく。骨のような硬組織の場合にも、生体分解性ポリマーは新たな骨細胞の増殖を支持し、これら新たな骨細胞もまた分解したポリマーを置換していく。薬物放出系の場合には、注射可能な系から形成された固体の微細孔インプラントは、薬物がなくなってしまうまで、マトリックス内に含有された薬物を制御された速度で放出する。ある種の薬物の場合には、ポリマーは薬物が完全に放出された後で分解する。ペプチドやタンパク質などの他の薬物の場合には、非拡散薬物が体液に暴露される点までポリマーが分解された後にのみ薬物が完全に放出される。

B. 熱硬化性系

注射可能なその場に生成される生体分解性微細孔インプラントは

DまたはL-ラクチドとε-カプロラクトンとの共重合により合成することができる。これらのプレポリマーの調製に有用な触媒は、好ましくは、塩基性または中性のエステル交換触媒である。18までの炭素原子を有するカルボン酸、たとえば、酢酸、ラウリン酸、ステアリン酸、および安息香酸などの金属エステルを、通常、そのような触媒として用いる。FDAの承認および性能の両方の理由で、オクタン酸第一スズおよび塩化第一スズが好ましい触媒である。

2官能性のポリエステルが望ましい場合は、エチレングリコールなどの2官能性の連鎖開始剤を用いる。トリメチロールプロパンなどの3官能性の開始剤からは、3官能性のポリマーなどが製造される。使用した連鎖開始剤の量により、得られるポリマーまたはコポリマーの分子量が決定される。高濃度の連鎖開始剤を用いた場合は、一つの2官能性の開始剤分子は、ただ一つのポリマー鎖のみを開始すると仮定できる。一方、2官能性開始剤の濃度が非常に低い場合

また、適当に官能化させた生体分解性ポリマーを架橋することによっても製造することができる。熱硬化性系は、通常、硬化触媒の添加によりその場で硬化して固体を生成する反応性で液体でオリゴマー性のポリマーからなる。上記熱可塑性系において記載した生体分解性ポリマーのいずれをも用いることができるが、制限基準となるのは、これらポリマーまたはコポリマーの低分子量オリゴマーは液体でなければならず、またアクリロイルクロリドと反応して末端がアクリル酸-エステル(acrylic-ester-capped)プレポリマーを生成し得る、プレポリマー末端上の官能基を有していなければならないことである。

好ましい生体分解系は、ポリ(DL-ラクチド-ε-カプロラクトン)、または「DL-PLC」から製造されるものである。これらの物質から製造される低分子量ポリマーまたはオリゴマーは、室温で流動性の液体である。ヒドロキシ末端PLCプレポリマーは、多官能性ポリオールイニシエーターおよび触媒を用い、DL-ラクチ

は、各開始剤分子は2つのポリマー鎖を開始することができる。いずれの場合でも、ポリマー鎖の末端はヒドロキシル基である。この例の場合は、2官能性開始剤分子当たり一つのポリマー鎖のみが開始されると仮定された。この仮定により、プレポリマーの理論的な分子量の計算が可能となる。

ジオールプレポリマーは、ショットン-バクマン様の条件下にてアクリロイルクロリドと反応させることにより、末端がアクリル酸エステルのプレポリマーに変換される。ジオールプレポリマーを末端がアクリル酸エステルのプレポリマーに変換する他の方法も用いることができる。

ついで、これらアクリル酸プレポリマーおよびジオールプレポリマーを硬化させる。プレポリマーの硬化のための一般的な手順をこれから記載する：小さなビーカー中に入れたアクリル酸プレポリマー(5.0g)を約1mLのCH₂Cl₂中のベンゾイルペルオキシド(BP)(5.0g)の溶液に加える。ある場合には、BP溶液を加える前に充填剤

またはアクリル酸モノマーをさらに加える。この混合物を十分に攪拌し、ついで小さなベトリ皿中に注ぐと、空气中、室温にて、または前以て加熱しておいた真空中で硬化する。

この熱硬化性系は、生体分解性インプラントが望まれる場合にはいつでも用いることができる。たとえば、プレポリマーは硬化剤を添加後もしくは液体のままであるので、この液体のプレポリマー／硬化剤混合物を注射管に入れ、体内に注射することができる。ついで、この混合物はその場で固化し、それによって切開することなくインプラントを提供することができる。この混合物はまた、注射管を用いることなく切開部に入れて膜またはインプラントを形成することもできる。さらに、注射前に生物学的に活性な剤をプレポリマーに加えることにより薬物放出系を得ることができる。いったんその部位に置かれたら、該系は硬化して固体となり、最終的に生体分解し、該剤は徐々に放出される。生物学的に活性な剤の溶解または放出により微細孔構造が形成され、または体内に注射し硬化す

れたバイアル中へ上記調合物を1滴沈澱させた。このバイアルを37℃のシュガー浴中に入れた。少なくとも48時間、37℃に保持した後、試料を流体から取り、真空乾燥した後、SEMにより調べた。多孔性構造の観察結果は、5μmの細孔、および65.2%の多孔率であった。

実施例2

5%ショ糖、34.8%DL-PLAおよび60.2%NMPからなる調合物を実施例1と同様にして処理した。多孔性構造の観察結果は、多数の3μm細孔、および65.2%の多孔率であった。

実施例3

5%ポリ(ビニルピロリドン)(PVP)、34.8%DL-PLAおよび60.2%NMPからなる調合物を実施例1と同様にして処理した。多孔性構造の観察結果は、5~10μmの孔径、および65.2%の多孔率であった。

実施例4

る前に水溶性物質を液体プレポリマーに含有させることができる。インプラント中に形成された細孔のサイズおよび多孔率は、熱可塑性系について記載したのと同じパラメーターに支配される。

実施例の詳細な記載

下記実施例は、本発明の代表例として示すものである。これらおよび他の等価な態様が本開示、図面および添付の特許請求の範囲に照らして明らかになるであろうから、これら実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

実施例1

炭酸ナトリウムとクエン酸との5%等モル混合物、34.8%ポリ(D-ラクチド)(DL-PLA)および60.2%N-メチルピロリドン(NMP)からなる調合物を、ポリマー溶液中に炭酸ナトリウムおよびクエン酸の粒子を懸濁することにより調製した。DL-PLAポリマーの分子量は、約30,000ダルトン(内部粘度は0.38dL/g)であった。リン酸緩衝食塩水(PBS)または水を入

れ、10%PVP、33.0%DL-PLAおよび67.0%NMPからなる調合物を実施例1と同様にして処理した。多孔性構造の観察結果は、5~20μmの孔径、および67.0%の多孔率であった。

実施例5

50%DL-PLAおよび50%NMP(ポリマーは2つの分子量の異なるものを用いる)からなる調合物を調製した。分子量が2000ダルトンの水溶性低分子量DL-PLAを、内部粘度が0.38dL/gで分子量が約30,000ダルトンの高分子量DL-PLAと混合し、NMPに溶解して組成が38%低分子量DL-PLA、12%高分子量DL-PLA、および50%NMPである溶液を得た。この調合物を実施例1と同様に処理して、10~50μmの細孔、および50%の多孔率を有する多孔性構造を得た。

実施例6

5%エトキシジヒドロソングナリン(SaOEt)、27.5%DL-PLAおよび67.5%NMPからなる調合物を実施例1と同

様にして処理した。S a O E I は、ベンゾフェナントリジナルカロイドから得た抗菌剤である。多孔性構造の観察結果は、15~30 μ の細孔および72.5%の多孔率であった。

実施例7

5% S a O E I、27.5% D L - P L A および67.5% N M P からなる調合物を実施例1と同様にして処理した。違いは、この試料に用いた D L - P L A が約10,000ダルトンの低い分子量を有することであった。多孔性構造の観察結果は、4~8 μ の細孔であった。凍った試料上でX線断層撮影を行うことによっても試料を調べた。0.25mmの間隔で走査したところ、試料は、多孔率72.5%の多孔性を常に示した。

実施例8

5.0% ナンギナリククロリド(S a C I)、47.5% D L - P L A および47.5% N M P からなる調合物を、ヒトの歯周ポケットの中に入れた。S a C I は、ベンゾフェナントリジナルカロイドに

てフィブロネクチン生成物は種々の塩を含有していたので、調合物中には0.89%しか活性薬物が含まれていなかった。この調合物をリン酸緩衝受容液(receiving fluid)に加えると、凝固して固体の塊となった。この受容液を攪拌下にて37℃に保持し、該液中で薬物が高濃度となるのを防ぐため時々変えた。この受容液をピエース(Pierce) B C A タンパク質アッセイにより全タンパク質濃度について分析し、放出された薬物の累積%を計算した。1日後に約12%の薬物が放出され、2日後には25%、3日後には26%、4日後には28%、5日後には30%、および7日後には33%が放出された。最初のインプラントの多孔率は56.4%であったが、薬物が放出されるにつれてそのレベルは増大した。生成した細孔は3 μ 以上よりも大きかった。

実施例11

酒石酸ケトンセリン(セロトニンアンタゴニストであり傷治因子(sound-healing factor))を、N M P 中の D L - P L A の溶液に

由来する抗菌および抗炎症剤である。28日後に試料を除き、真空乾燥し、S E M で調べた。1~2 μ の小さな細孔および10~20 μ の大きな細孔が、全多孔率52.5%とともに明らかであった。約50%の細孔が10~20 μ であった。

実施例9

33% P V P、33% D L - ラクチドとグリコリドとの50/50コポリマー(D L - P L G)および34% N M P からなる調合物を実施例1と同様にして処理した。多孔性構造の観察結果は、3~10 μ の孔径であった。さらに調べたところ、細孔は相互連絡した網目構造にあり、多孔率は67%であることが示された。

実施例10

フィブロネクチン(組織増殖および細胞付着因子)の凍結乾燥試料を、N M P 中の D L - P L A の溶液に加えて、13.2重量%の凍結乾燥フィブロネクチン生成物、30.4% D L - P L A および56.4% N M P からなる分散液を得た。凍結乾燥手順の結果とし

加えて、10重量%のケトンセリン、33%の D L - P L A、および57%の N M P を含有する透明な溶液を得た。この調合物をリン酸緩衝食塩溶液(p H.7.1)に加えると、凝固して固体の塊となった。受容液を攪拌下にて37℃に保持し、頻りに交換した。ポリマーからケトンセリンが放出されると、緩衝食塩溶液中で沈殿することが認められた。この沈殿した薬物を濾過し、H P L C により分析するためジメチルホルムアミド中に溶解した。ケトンセリンの放出は観察の期間を通じて本質的に一定であり、1日後には約0.8%、6日後には3.2%、16日後には7.3%であった。最初のインプラントの多孔率は57%であり、孔径は5~15 μ であった。多孔率は、薬物がポリマーマトリックスから放出されるにつれて増大した。

| | |
|--|--|
| 1. CLASSIFICATION OF PRIORITY MATTER (If priority documents are filed, indicate the date of filing in International Patent Classification (IPC) or in the International Classification of Patents (ICP). | |
| Int. Cl. 5 A61K5/00; A61L27/00; A61L29/00; A61K31/74 | |
| 2. PRIOR ART (Indicate the date of filing in International Patent Classification (IPC) or in the International Classification of Patents (ICP). | |
| Classification System | Classification System |
| Int. Cl. 5 | A61K; A61L |
| 3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | |
| Category | Character of Document, if relevant, when appropriate, or the content thereof |
| I | EP, A, 0297535 (VIRPONT PHARMACEUTICAL) 04 January 1989 see page 3, lines 29 - 43; claims |
| A | EP, A, 0271831 (DENTSPLY) 22 June 1988 see page 1, lines 10 - 16, 54 - 55 |
| A | WO, A, 8901006 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 09 February 1989 |
| A | EP, A, 0171173 (W. L. GORE & ASSOCIATES) 12 February 1986 |
| A, P | FR, A, 2635685 (G. C. DENTAL) 02 March 1990 |
| 4. OTHER INFORMATION | |
| Date of the latest Communication of the International Bureau: 09 OCTOBER 1990 | |
| Date of the latest Communication of the International Bureau: 30. 10. 90 | |
| Signature of the Applicant: Mrs. N. KURPER | |

This report lists the patent family members referred to in the present document. It is for information only and does not constitute an official report. The accuracy of the information is not guaranteed by the European Patent Office (EPO). The European Patent Office is not responsible for the consequences of the use of the information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family members | Publication date |
|--|------------------|-----------------------|------------------|
| EP-A-0297535 | 04-01-89 | AJ-A- 1849988 | 05-01-89 |
| | | JP-A- 1085916 | 30-03-89 |
| EP-A-0271831 | 22-06-88 | US-A- 4846165 | 11-07-89 |
| | | AU-A- 8198387 | 23-06-88 |
| WO-A-8901006 | 09-02-89 | AJ-A- 2301888 | 01-03-89 |
| EP-A-0171173 | 12-02-86 | AJ-A- 2866489 | 03-08-89 |
| | | AJ-A- 2866489 | 08-06-89 |
| | | AJ-A- 2866489 | 08-06-89 |
| | | AJ-A- 4139985 | 09-01-86 |
| | | AJ-B- 582773 | 13-04-89 |
| | | AJ-A- 4540385 | 10-02-86 |
| | | CA-A- 1255580 | 13-06-89 |
| | | CA-A- 1249459 | 31-01-89 |
| | | DE-A- 3565045 | 27-10-88 |
| | | EP-A- 0188546 | 30-07-86 |
| | | GB-A, B 2161080 | 08-01-86 |
| | | JP-A- 61122855 | 10-06-86 |
| | | JP-T- 61502866 | 11-12-86 |
| | | WO-A- 8600517 | 30-01-86 |
| FR-A-2635685 | 02-03-90 | JP-A- 2063465 | 02-03-90 |
| | | AJ-A- 3949089 | 08-03-90 |
| | | DE-A- 3928933 | 01-03-90 |
| | | GB-A- 2223027 | 28-03-90 |
| | | SE-A- 8902867 | 01-03-90 |

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

A 61 L 27/00

Y

7180-4C

⑥発明者 ティプトン、アーサー・ジェイ

アメリカ合衆国80524コロラド州、フォート・コリンズ、ガーフィールド412番

⑥発明者 サウザード、ジョージ・エル

アメリカ合衆国80525コロラド州、フォート・コリンズ、ブレンツウッド・レイン1512番

⑥発明者 ロジャーズ、ジャック・エー

アメリカ合衆国80524コロラド州、フォート・コリンズ、グリーンフィールド・コート713番